

(1) 特許出願公開

# ®公開特許公報(A)

平3-58968

®Int, Cl. 5

何発 明 者

識別記号

庁内整理番号

❸公開 平成3年(1991)3月14日

C 07 D 209/08 A 61 K 31/40

ABE ABF 7252-4C 7475-4C

**~** 

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全19頁)

**鉛発明の名称 新規インドール誘導体、その製造方法及び薬剤としての利用** 

②特 顧 平2-188144

②出 顧 平2(1990)7月18日

BOUTELLIA GIOCO I TOTAL CONTROL OF THE PROPERTY OF THE PROPERT

ジョン・イー・パトラ ドイツ連邦共和国デ - 5600ブツペルタール 1・パールケシ

ユトラーセ 5

**個発 明 者 ナイジエル・ジェイム** 

ズ・カスパート

イギリス国パッキンガムシヤー エイチピー160ピーエル・グレートミセンデン・プレストウッド・ラングフリー

クラレンドンロード(番地なし) ドイツ連邦共和国レーフエルクーゼン(番地なし)

の出 顧 人 パイエル・アクチエン

ゲゼルシヤフト

四代 理 人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

明 概 書

1.発明の名称

新規インドール制導体、その製造力法及び 薬剤としての利用

- 2. 特許請求の範囲
- 1. 一般式

史中

A は炭素数が高々 1 2 の直鎖又は分枝額状アルキルで、これは任意に、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式 – C O – N H – S O<sub>2</sub> – R <sup>1</sup>で表わされる基により、

ここで

R'は炭素数6~10のアリールで、これは任

ここで

R<sup>3</sup>は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分 枚鏡状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数12~18の直額又は分枝額状ア ルキル、アルケニル又はアルキニルで、これら は任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が

## 特閒平3-58968 (2)

高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルポニル、あるいは炭素数6~10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式ーY~(CHェ)。-X-R。で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫質であるか 直接の結合であり、

nは1、2、3、4、5 および 6 であり、

R<sup>3</sup>は炭素数 6~10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルポニルにより置換されていてもよい

#### 又は

Bは炭素数6~10のアリールで、これは任意 にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式

## 2. 一般式

$$E \xrightarrow{D} B$$

## 式 中

A は炭素数が高々 1 2 の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式一CO-NH-SO 2~ R 1 で表わされる基により、

## ここで

R!は炭素数6~10のアリールで、これは任意にカルポキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる配換器により、又は各々炭素数が高々10の直類又は分枝類状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルポニルにより1~3 監機されていてもよい

- Y - (C H i)n- X - R \*で表わされる基か ら成る群の同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換基 によって歴換されていてもよい、

#### ここで

X、Y、R<sup>3</sup>は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、 水窯、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカ ルポキシル、であるか、

各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鏡状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルポニル又はアシルあるいは、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキルであるか、

窒素、硫質又は酸素から成る群の高々 4 個の複 素原子を持つ5~7 員の飽和、又は不飽和複素 環であるか又は−СО−NH−SО₂−R 'である

ここで

R'は上記の意味を有する

で安わされるインドール誘導体および生理学的に 許されるその塩。

又は炭素数6~10のアリール、あるいは、窒素、硫酸又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる1~4個の置換蓋によって置換されている、又は一NH-R『で表わされる蓋により置換されており、

### ここで

R<sup>2</sup>は水業、各々炭素数が高々8の直鎖又は分 検鎖状アルキル又はアシルであり、

B は各々炭素数 1 2 ~ 1 8 の直額又は分枝額状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これらは任意にハロゲン、メルカブト、各々炭素が高々 1 0 の直額又は分枝額状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数 6 ~ 1 0 のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式ーY~(C H 2). - × -



特期平3-58968 (3)

R \*で表わされる甚から皮る群の同一又は異なる ] ~ 4 個の置換器によって運換されてもよい、

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか 直接の結合であり、

nは1、2、3、4、5および6であり、
R\*は炭素数6~10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルポニルにより置換されていてもよい

## 又は

B は炭素数 6 ~ 1 0 のアリールで、これは任意 にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式 - Y - (C H a)n - X - R \*で表わされる基か ら成る群の同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換器 によって置換されていてもよい、

ここで

X、Y、R<sup>3</sup>は上記の意味を有し、

D、E、F、GおよびAは上記の意味を有する、 で表わされるアルデヒドと一般式(面)、(IV). および(V)

式中

Bは上記の意味を有し、

R 'および R 'は同一か又は具っており、 ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>e</sub>) ~アルキル又はフェニルを示し、

かつ

2 は塩素、臭素、よう素又はトシレートアニオン である、

で表わされるりん化合物を、不活性溶媒中で、場合によっては塩基存在下で反応させ、酸の場合は エステルを過常の方法で加水分解する事を特徴と する方法。 D、E、FおよびGは同一又は異っており、 水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカ ルポキシル、であるか、

各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鏡状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数3~8のシクロアルキルであるか、

競索、競費又は酸素から液を群の高々4個の複 紫原子を持つ5~7員の飽和、又は不飽和複素 環であるか又は~CO−NH−SO₂−R¹であ

ここで

R'は上記の意味を有する

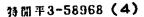
で表わされるインドール誘導体および生理学的に 許されるその塩の製造方法において一般式

式中

- 3. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導 体の少くとも1種を含む菜剤。
- 4. 特許請求の範囲第1項記載のインドール防導体を、場合によっては通常の補助剤や試形剤を使って施薬に適した形態にする事を特徴とする、特許請求の範囲第3項記載の薬剤の製造方法。
- 5. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の、裏剤製造への利用。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は新規インドール誘導体、その製造方法 および薬剤特にロイコトリエン拮抗剤としての利 用に関するものである。多形按顆粒なや配液細胞 は、もし、例えばアレルゲン等によって刺激され るとSRS-A(アナフィラキシーの遅反応性物 質)媒体を分泌することが知られている。SRS -Aはペプチドロイコトリエン、LTC 、 LT D.およびLTE、から成り、これは5-リポキシ ゲナーゼ経路によりアラキドン酸から形成される。 アレルギー性および炎症性の病気におけるロイコ トリエンの影響は標的細胞(例えば平滑筋細胞)



上の特異的な受容体にまで追跡することができる。 さらにロイコトリエンの構造を変化させると(例 えば二重結合の部分的飽和又はペプチド側鏡の変 化や脱離)部分的に競争的又は拮抗的作用が起こ り得る事が知られている [ John H. Musser et al., Agents and Actions <u>18</u>、332-34 I(! 986); John G. Gleason et al., J. Med. Chem, <u>30</u>、(6)、959-961 (1987)を参照]。

さらにテトラヒドロカルパソール酢酸誘導体および 1 - カルポキシアルキルインドールおよび - インダゾールはロイコトリエンー拮抗性作用を持つことが知られている [米国特許第4,783,479 Aおよびヨーロッパ特許(EP-A)179.019 参照]。

## - 般式 (I)

$$\begin{array}{c}
D \\
F \\
G
\end{array}$$

ルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる 1 ~ 4 個の最換基によって置換されている、又は – N H – R <sup>1</sup>で表わされる 基により置換されており、

227

R<sup>3</sup>は水染、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

B は各々炭素数 1 2 ~ 1 8 の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これらは任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数6~1 0 のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式ーY-(C H \*)。- X - R \* で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~4 個の置換基によって置換されてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか 直接の結合であり、 式中

A は炭素数が高々 1 2の直線又は分枝鏡状アルキルで、これは任意に、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鏡状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式-CO-NH-SOェ-R¹で表わされる基により、

ここで

R \*は炭素数 6~1 0のアリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々1 0の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより1~3 置換されていてもよい又は炭素数 6~1 0のアリール、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7 員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々1 0の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、ア

nは1、2、3、4、5および6であり、
R\*は炭素数6~10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルポキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルポニルにより置換されていてもよい

X it

ここで

X、 Y、 R <sup>3</sup>は上記の意味を有し、 D、 E、 F および G は同一又は異っており、 水素、 ハロゲン、 シアノ、ヒドロキシル又はカ ルポキシル、 であるか、 各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鎖状アル

キル、アルコキシ、アルコキシカルポニル又は

特別平3-58968 (5)

アシルあるいは、炭素数3~8のシクロアルキ ルであるか、

度素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の飽和、又は不飽和複素 環であるか又は~CO−NH−SO<sub>4</sub>−R<sup>1</sup>である

227

R1は上記の意味を有する

で表わされるインドール誘導体及びその生理学的 に許される塩。

はアルコキシカルポニルにより、あるいは式-CO-NH-SO:-R<sup>1</sup>により、

ここで

R はフェニル又はナフチルであり、これは任意に、カルボキシル、ファ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ又は各々炭素数が高々8の直顧又は分枝額状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の1又は2個の同一又は異なる世換基により置換されていてもよい又は、フェニル、ナフチル、チェニル、フリル、ピリジル、ピリミジルキノリル、インキノリル、テ

ピリジル、ピリミジルキノリル、イソキノリル、ピリル、イミダゾリル、1、3~チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル又はチアジアゾリル、これはカルボキシル、炭素散が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の1~3個の同一又は異なる最終甚により最終されており、

うな 1 価の金属との抜およびアンモニウム塩である。ナトリウム塩カリウム塩およびアンモニウム塩が好ましい。

本発明による化合物は立体具性体の形で存在でき、像と鏡像の関係にあるか(エナンチオマー) 又は像と鏡像の関係ではないか(ジアステレオマー)のどちらかである。本発明は対象体およびラセミ体両者、及びジアステレオマーの混合物に関するものである。ラセミ体はジアステレオマーと同様に、公知の方法、例えば再結晶、クロマトグラフィー又はCraig分離によって立体具性体上均一な成分に分離することができる(E.L.Eliel、Stereochemistry of Carbon Conpounds, McGrav Hill, 1962 2 2 2000。

好ましい化合物は一般式(1)において、

A は炭素数が高々 1 0 の 直鎖又は分枝鏡状アルキルで、これは任意にシクロプロピル、シクロペンチル、シクロペキシル、ファ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、カルポキシル、シアノ、各々炭素数が高々 8 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又

ここで

R<sup>®</sup>は水素、又は各々炭素数が高々 6 個の直鎖又 は分枚鎖状アルキル又はアシルであり、

B は炭素数 1 2 ~ 1 6 の直額又は分枝額状アルキル又はアルケニルでその各々は任意にフッ素、塩素、臭素、カルボキシル、ヒドロキシル、各々炭素数最高 8 の直額又は分枝額状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、フッ素、塩素、臭素、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシルから成る群の 1 ~ 3 個の同一又は異なる個換蓋に置換されていても良いフェニル、又は式一Y~(C H<sub>2</sub>)。- X - R <sup>3</sup>により置換されており、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は複数であるか 又は直接結合を表しており

nは1、2、3、4、5又は8であり

R\*は各々ヒドロキシル、カルボキシル、シア ノ、フッ素、複素、臭素又は各々炭素数が高 々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル 又はアルコキシカルボニルによって任意に置



特別平3-58968 (6)

換されていてもよいフェニル又はナフチルで あるか

又は

Bは任意にフッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシル又は式ーY-(CHョ)。-X-Rで表わされる基から成る群の1~2個の同一又は異なる産換益により産換されたフェニルであり

さこで

X、Y、nおよびR'は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは阿一又は異っており、

水衰、フッ素、塩素、臭案、シアノ、カルボキシル、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル又はアルコキシカルボニルあるいは、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、ピリル、イミダゾリル、1・3ーチアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルであるか

ル又はチアジアゾリルによって置換されており、 Bは炭素数 I 2 の直鎖又は分枝鎖状アルキル又は アルケニルで、これは各々任意に、カルボキシ ル、アセチル、プロバノイル、各々炭素数が高 々もの直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコ キシカルボニルにより又はシアノ、カルボキシ ルから成る群の I 又は 2 個の向一又は異なる 換蓋により置換されていても良いフェニル、あ るいは式ーY-(C H \*)。- X - R \* で表わされ る蓋により置換されており、

ことで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄を表わす か又は直接結合を表わしており、

nは2、3又は4であり、

R<sup>3</sup>は任意にヒドロキシル、シアノ、アセチル、 プロパノイル、カルポキシル又は炭素数が高 々6のアルコキシカルポニルによって置換さ れていてもよいフェニルであるか又は、

式 - C O - N H - S O i - R 'であらわされる甚 であり

ここで

R'は上記の意味を有する

で要わされる化合物とその生理学的に許される塩 である。

特に好ましい化合物は一般式(I)においてAは炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意にカルボキシル、シアノ、炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル又は式-CO-NH-SO<sub>1</sub>-R<sup>1</sup>で表わされる基により

ここで

R は任意にシアノ、カルボキシル又は各々炭素 数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はア ルコキシカルボニルによって置換されたフェニ ルである、

又は、フェニル、チエニル、フリル、ピリル、1. 3-チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、 イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリ

ここで

X、Y、nおよびR<sup>3</sup>は上記の意味を有し、 D、EおよびFは水素であり

G はシアノ、カルボキシル、炭素数が高々6のアルコキシカルボニル、チェニル、フリル、テトラゾリル、トリアゾリルであるか又は式-CO-NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>で表わされる基でありここで

R¹は上記の意味を有する、

で譲わされる化合物とその生理学的に許される塩 である。

一般式 (1) で表わされる本発明による化合物は一般式 (1)

式中

D、E、F、GおよびAは上記の意味を有する、 で扱わされるアルデヒドと一般式(II)

## 特別平3-58968 (7)

(N) および (Y)

$$B - CH' - \int_{K'}^{K} - K'$$
 (A)

#### 丈中

Bは上記の意味を有し、

R \*と R \*は同一又は異っており ( C 1 - C a ) - ア ルキル又はフェニルを示し、

Zは塩素、臭素、よう素又はトシレートアニオン

で表わされるリン化合物を不活性溶媒中で、場合 によっては塩基の存在下で反応させ、酸の場合は エステルを通常の方法で加水分解することによっ て生成できる。

その製造法を次式を例として図示する:

好ましい溶媒は反応条件によって変化しない温 常の有機溶媒である。ユーテル、例えばジエチル エーテル、プチルメチルエーテル、ジオキサン。 テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテ ル又はエチレングリコールジメチルエーテル、あ るいは炭化水素、例えばペンゼン、トルエン又は キシレン、あるいはアミド、例えばジメチルホル ムアミド又はヘキサメチルポスホルアミドあるい は1、3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、 1、3-ジメチルーテトラヒドロービリジンー2 .-オンあるいはジメナルスルホキシドが好ましい。 又上記の榕葉の混合物の使用も可能である。テト ラヒドロフランとジメチルホルムアミドが好まし

Wittig反応に適した塩基は適常の有機及び無 推塩基である。好ましいものとしてはアルカリ金 異水業化物、例えばナトリウムハイドライド又は カリウムハイドライド、あるいはアルカリ金属ア ルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナト リウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウ

$$H_{3}COOC$$

$$H_{3}COOC$$

$$O-(CH_{2})_{4}-O-$$

$$O-(CH_{3})_{4}-O-$$

$$O-(CH_{3})_{4}-O-$$

ムエトキシド又はカリウムtertーブトキシド、あ るいはアミド、何えばナトリウムアミド、又はリ チウムジイソプロピルアミド、あるいは有機リチ ウム化合物、何えばフェニルリチウム、ブチルリ チウム又はメチルリチウムあるいはナトリウムへ キサメチルシラザンが含まれる。カリウムtert-プトキシド、フェニルリチウム又はプチルリチウ ムが好ましい。

リン化合物(m)、(w)および(w)は一般 にアルデヒド ( I ) l モルに対して l ~ 2 モル、 好ましくは当量使うのが良い。塩基は一般にリン 化合物】モルに対して1~5モル、好ましくは1 ~2モル使うのが良い。Wittig反応は一般に~ 8 0 ℃~+ 4 0 ℃の温度範囲で行うが、 - 8 0 ℃ ~+ 1 0 ℃が好ましく、圧力は常圧、高圧又は減 圧で行うが常圧が好ましい。

Wittis反応は2段階反応でも一般階通程でも 行うことができる:二段階反応では、まず対応す るホスポニウム塩から塩基の作用でホスホラン [(R¹),P=CH;-B] が形成され、それか

特朗平3-58968 (8)

らアルデヒド(Ⅱ)と反応する。一般階反応の方 がより好ましいがこの場合は、式(Ⅲ)の化合物 の塩が塩基存在下で直接アルデヒド(Ⅱ)と反応 する。

加水分解に適した塩基は通常の無機塩基である。 好ましいものとしては、アルカリ金属ヒドロキシ ドやアルカリ土類金属ヒドロキシド、例えば水酸 化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム 又は水酸化バリウム、あるいはアルカリ金属カー ポネート、例えば炭酸ナトリウム、又は炭酸カリ ウムが含まれる。特に好ましくは水酸化ナトリウ ム又は水酸化リチウムが使われる。

加水分解に適した物様は水又は加水分解に適常 使われる有機格様である。肝ましいものとしては アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノール、 あるいはエーテル、例えばテトラヒドロフラン又 はジオキサン、あるいはジメチルホルムアミド 又 はジメチルスルホキシドが含まれる。特に肝まし くはメタノール、エタノール、プロパノール又は

できる.

一般式(11)のアルデヒドは新しく、一般式(11)

式中

D、 E、 F および G は上記の意味を有する、 で扱わされる化合物を一般式 (VI)

$$Hal - A$$
 (VI)

式中

Halはフッ素、塩素、臭素又はよう素であり Aは上記の象味を有する、

で表わされる化合物と、不活性溶媒中で、場合に よっては塩菓存在下で反応させ、酸の場合はエス テルを上に示した方法で加水分解することにより 生成できる。

反応を行う時は、Wittig反応に関して上で述べた辞牒や塩差を使うことができる。

一般式 ( N ) の化合物は本質的に公知であるか 又は公知の方法、例えばジメチルホルムアミド中 イソプロパノールのようなアルコールが使われる。 これらの榕鍱の毘合物を使うこともできる。

加水分解は一般に 0 ℃~ + 1 0 0 ℃の湿度範囲 で行うが、好ましいのは室復である。

一般に加水分解は常圧で行う。しかし、波圧又は高圧で行うこともできる(例えば 0.5~5パール)。

加水分解を行う時、一般に塩基は、エステル又はラクトン1モルに対して1~3モル、好ましくは1~1.5モル使う。当量の反応物を使うのが特に好ましい。

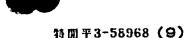
反応を行う時、本発明による化合物の塩は第1 酸階で中間体として形成され、これは単離できる。 この塩を通常の無機酸で処理することにより本発 明による酸が得られる。この無機酸として好まし いのは、例えば塩酸、臭酸、硫酸又はリン酸のような鉱酸である。これは、塩基性反応混合物を酸 性化し、塩を単離することなく第2段階で加水分 解によりカルポン酸を生成するのに有利であることがわかっている。酸はその後通常の方法

でオキシ塩化りんを用いて対応するインドールを 形成する方法などにより生成することができる [H. Büttcher, R. Gericke, Liebigs Ann. Chem. 1988, 749-752; Organikum (Organic Compounds) p. 405, VEB Deutsher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977参照]。

一般式(Ⅲ)、(N)および(V)の化合物も 公知であるか又は通常の方法で生成できる [J. C. Buck, F. Ellis, P. North, Tetrahedron Letters 1982、4161-4162]。

一般式(W)の化合物は本質的に公知であるか 又は通常の方法で生成できる。例を挙げると:エ チル3 - プロモプロピオネートおよびエチルクロ ローメチルペンゾエート [Beilstein, Volume I、P. 256、Beilstein Volume II、P. 458参照]。

本発明による化合物は予測できない程有用な範囲で薬理学的作用を示した。これは、標的細胞 (例えば筋肉細胞) 上のロイコトリエンに特異的な受



容体を阻害し、ロイコトリエン拮抗剤として働く。 従ってこれらはアレルギー性及び炎定性の病気、 例えばアレルギー、ぜんそく、気管支炎、気臓、 ショック肺、肺の高血圧、炎症、浮腫、血栓症(thromboses)と血栓症(thromboembolism)、阻血 (末梢、心臓及び脳の循環障害)、心臓および腎 臓梗塞、心臓不整脈、狭心症、動脈硬化症、組織 の移植、乾癬などの皮膚病、転移および胃腸管の 細胞質保護のための治療や予防用の裏剤中に使用 できる。

## 試験の説明

## 1. 類製

モルモットを頭への一撃で殺し、気管をインドメタシン (3×10<sup>-4</sup>M) を含むタイロード溶液 (mM NaCil 37、MgCl<sub>2</sub> 2 · 1、KCl<sub>2</sub> . 7、NaH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>O · 5、CaCi<sub>2</sub>2 · 4、NaH CO<sub>4</sub>l l · 9、D-グルコース9 · 2)に加える。

気管をそれに対してたてに切り聞き、金器官巾の3/4以上を、互い違いに横に切る。標本をタ

## 織の様本は廃棄する。

## 3. 结果

各様本につき機度を、ヒスタミンによる最大値に対して標準化する。本発明による化合物、LTD、およびLTD。を本発明による化合物に対する反応が、対応する標準標本におけるLTD。に対する反応の最大値に対するパーセントで示される。本実験および標準実験におけるEC。。値(最大LTD。収縮の50%)を二乗平均平方根偏差 供によって決定する。結果を使って各Rの拮抗性を定量的に決定するためのpk。値を算出する。

类数番号	p k s
5 .	8 . 1
7	6.1.
1 7	7.3

親規括性化合物は、本質的に公知の方法により、 無毒の、調剤上適した敵形剤又は箝謀を使って、 適常の調製剤、例えば錠剤、カプセル、被覆錠剤、 丸薬、顆粒、エーロゾル、シロップ、乳剤、懸稠 彼および溶液に変えることができる。この場合常 イロード榕液を入れた 1 0 mg の器官槽中で広げてジグザク額とし、イナドメタシン抵加物(3×10 mg)を加え、温度 3 7 でにて 5 % の C O s を含む酸素で満たす。 2 5 0 ~ 3 0 0 mg の負荷の等張 H ugo Sachsトランスデューサーを用いて収線を観察した。

## 2. 実験

間官権が平衡に達した後、10°および3× 10°・Mヒスタミンを用いて最大収縮を決定する。 ヒスタミンを洗い流し、タイロードを、インドメ タシン、しーセリンポレート(45mM)および しーシステイン(10mM)を合むタイロードに 変える。 再平衡に達した後、4棵木のひとつに、 その系列の裸準として10μαのエタノールを加 える。他の3棵本に、本発明による化合物を 10⁻゚¹゚~10⁻゚Mの濃度でどの場合も徐々に量 を増やしながら加える。本発明による化合物又は エタノールの最後の振加後15分たってから、し TD。に関する濃度増加反応曲線を得る(10⁻゚° ~10⁻゚M)。してD。の最大濃度に達した後組

に治療上活性な化合物の濃度は金能合物中 0 · 5 ~ 9 0 重量%、好ましくは 1 0 ~ 7 0 重量%、すなわち示された量の投薬に十分な量で存在していなければならない。

調製剤は例えば活性化合物を溶媒および/又は 試形剤により、任意に乳化剤および/又は分散剤 を使って伸展することにより調製でき、例えば希 収剤として水を使った場合は適当ならば有機溶媒 を補助溶媒として使うことができる。

権助の例として挙げられるのは:水、パラフィン (例えば鉱油留分)、植物油 (例えば落花生/ごま油)、アルコール (例えばエチルアルコール、グリセロール)、グリコール (例えばブロピレングリコール、ポリエチレングリコール) などの無毒性有機溶媒、粉砕した天然鉱石 (例えばカオリン、アルミナ、潜石、チョーク)、粉砕した合成鉱石 (例えばショ糖、乳糖およびぶどう糖)のような個体賦形剤、乳化剤(例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシ

コールエーテル、アルキルスルホネートおよびア リールスルホネート)、 分散剤 (例えばリグニン 一亜硫酸塩廃液、メチルセルロース、 でんぶんお よびポリピニルピロリドン) および滑剤 (例えば ステアリン酸マグネシウム、滑石、ステアリン酸

およびラウリル硫酸ナトリウム)。

施薬は通常の方法で行うことができ、好ましく
は経口又は非経口、特に経舌又は静脈注射が良い。
経口施薬の場合もちろん鏡剤は先に述べた試形
の他にでんぷん、特にいもでんぷん、ゼラチン
ののいろな症が剤と共にクエン酸ナトリウム、
皮酸カルシウムおよびりん酸カルシウムなが入れたいのの
のの酸カルシウムがよびりんでカルには対した。
アリン酸マグネシウム、ラウリルで、経口が変の
ための水性懸濁で、カーの場合は、
と話性化合物に加えても良い。

非経口施薬の場合は、適した液体賦形物質を使った活性化合物の溶液が使われる。

16.7g (0.060モル)の4-(2-ジ メチルアミノエチル)-3-二トロ安息香酸メチ ル [L.F. TietzeおよびTh. Eicher,

"Reaktionen und Synthesen" (Reaction and Synthesis) (反応と合成)、P.172、Thieme, Stuttgart1981、の一般作業手順 (general working procedure) に従って生成]を、1.19のパラジウムカーボン(10%)を含む300m2のテトラヒドロフラン中で水繁化した。溶液は2時間ケイソウ土を通してろ遇し、触媒を50m2のテトラヒドロフランで洗った。溶媒を真空中で除去した。少量の不純物(3-アミノー4-メチル安息香酸メチル)除去のため、生成物を10%強塩酸、水および濃塩化ナトリウム液で続けて洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ロータリーエバボレーターで濃縮した。

収集: 9.9g (理論値の94%)の黄色結晶 R,(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.38

 $R_{1}(CH_{2}CI_{1}, 5\% MeOH) = 0.53$ 



特別平3-58968 (10)

一般に静脈注射による施薬の場合、有効な結果を得るためには、体重 1 kg あたり約  $0 \cdot 0 \cdot 1 \sim 1 \cdot 0 \text{ mg}$  、好ましくは約  $0 \cdot 0 \cdot 1 \sim 5 \text{ mg}$  の施薬が良いことがわかっている。経口施薬の場合、一般に投薬は体重 1 kg あたり約  $0 \cdot 1 \sim 2 \cdot 0 \cdot 0 \text{ mg}$  、 好ましくは  $1 \sim 1 \cdot 0 \cdot 0 \text{ mg}$  である。

とは言え、体重又は施製法、薬剤に対する個々の挙動、調剤法および施製する時や間隔に依って上記の量を少し変動させることが必要かも知れない。従って先に述べた最少量以下でも十分な場合もあり得るし、又上述の上限を越えることもあり得る。大量に施薬する場合、それを1日を通して何回もの役薬にわけるのが賢明かもしれない。

本発明によるインドールは人間の薬および家畜 の薬として両方に使うことができる。

## 製造例

<u>91 1</u>

8-インドールカルボン酸メチル

3 - ホルミル - 6 - インドールカルポン酸メチル

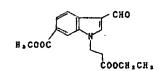


H。COOC H
4.3 m2 のオキシ塩化リンを、14 m2 のジメチルホルムアミドに、撹拌、冷却(0 ℃)しながら商下し、配合被をさらに15分間0℃で撹拌した。この後、例1による化合物 8.6 g (0.0 49 モル)を13 m2 のジメチルホルムアミドに 溶解した溶液を30℃以下の室温で滴下した。溶液をさらに3時間、35℃で撹拌し、氷水に滴下し、2Nの水酸化ナトリウムによりpH7にした。溶液をメチレンクロリドで洗い、2Nの複酸により再びpH1にした。1晩かけて沈酸を折出させて、3別し、吸引乾燥した。

収量: 6.4 g (理論値の64%)の白色粉 R,(g:1、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0.5 4 R,(g5:5、CH<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0.3 8 例 3

1 - (2 - エトキシカルボニル) エチルー 3 - ホ ルミル - 6 - インドールカルボン酸メチル





例2によるインドールアルデヒド3.9g (0.019モル)、3ープロモプロピオン酸エチル4.0g (0.022モル)、炭酸カリウム5.3g (0.038モル) およびジメチルホルムアミド30m2を100℃にて3時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残盗を50m2の水と撹拌して5℃に冷却した。白色の無定形沈澱物を吸引ろ過し、水で洗い、真空中、五酸化リン上で乾燥した。収量:5.3g (環論値の90%)

融点:129℃

 $R_{1}(9:1 CH_{2}CI_{2}/MeOH) = 0.85$ 

3 - {2 - [4 - (4 - フェノキシプトキシ) フェニル] - 2 - (2) - エテニル) - 6 - インドールカルポン酸メチル (4 a) およびE- 異性体 (4 b)

を飽和重炭酸ナトリウム榕液で洗い、硫酸マグネのよで乾燥し、 蒸発させた。 接流を 3 0 0 g のシリカゲル上で 1 : 1 の石油 エーテル/エーテルによりクロマトグラフにかけた。 この方法 でれた 3 0 0 g のシリカゲル上で 2 でクロマトグラフにかけた 3 留分には純粋のトランス異性体、第 3 留分には純粋のトランス異性体が含まれていた。 配合留分(2 ・ 0 g )を 4 0 0 g のシリカゲル上でクロマトグラフにかけた後、2 つの純粋な異性体が得られた。

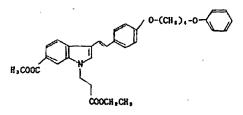
収量: 5 . 4 3 g (理論値の 4 3 %) のシス具性 体 (4 a)

3.99g (恐論値の32%)のトランス具性体(4b)

R (石油エーテル/エーテル 1/1)シス異性体 = 0.30

トランス異性体=0.20

'H - N M R (D M S O ): 8 = 8.55(-CH-CH-> x,



7 0 m2 (0.026モル)の生成直後のリチウムジイソプロピルアミドをテトラヒドロフラン(0.37モル)に溶解した溶液を、15.3g(0.026モル)の4-(4-フェノキシブトキシ)ペンジルトリフェニルホスホニウムブロミドを25 m4 の無水テトラヒドロフランに溶解した溶液に、窒素ふん囲気下で-78℃にで滴下した。反応溶液は-20℃にて30分間撹拌し、-78℃に冷却した。その後例3によるインドールアルデヒド7.1g(0.023モル)を100m4の無水テトラヒドロフランに溶解した溶液を30分かけて滴下した。

混合液を窓温で2.5時間撹拌し、水で看釈し、 溶液をエーテルを使って何回も抽出した。有機相

A B システム、 I = 12.5Hz)
7.20(-CH=CH-トランス、 A B システム、 I =
16.0Hz)

### *9*11 5

1 - (2 - エトキシカルポニル) - エチル- 3 -({2 - [4 - (4 - フェノキシブトキシ) - フェニル] - 2 - (2) - エテニル} - 6 - インドールカルポン酸

7.9g (0.015 モル)の例4 a によるインドールカルボン酸メチルを90m4のテトラヒドロフランに溶解し、15m4のメタノールを加え、複合液を0でに冷却した。20m4の2Nの水酸化ナトリウム溶液を滴下し、混合液を塞温にもどして1晩放産した。それを水で希釈し、2N

0.42 (A)

# 特別平3-58968 (12)

0.45 (A)

の硫酸により酸性化して p H 6 とした。 潤った 容 彼を酢酸エチルにより何度も抽出し、水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。 蒸発させた溶液 から 6 . 8 0 g (理論値の 9 4 %)の淡質色の結晶が酢酸エチル中に得られる。

融点:185℃

R, (RP-HPLC): 7.990

Ü

# 1005#

E000-9

-(CH1)1-COOE

UV (CH,CN): 極大 A: 208、248、

29381 U 323 nm

次表に示す例 6~16は例 5に類似の方法で生成した。

		(大)		*	
		G	H000-9	6-0008	
	8	æ	O-(di)-0	(Cdi,),-0	$\supset$
		z—∢ , ∢	-(CH,),-COOH	-(CH,),-C00H	
**		## 0 ## 1			
	R,又は 二種配合 m.p. 単位体 (*0)	0.34 (B)	1730	2601	143°C
	二 海 海 森 森 森	? K	130 KAY	? K	?) K
	ტ	<b>as</b>	H000-9	8000-9	4-C00H
	œ	O-(CH1)0-	}-"("E)>(CH")"-	-fic (CH1), -O	5 -(CH,),-COOH
りつろき	∢	13 -(CB;),-COOH	13 -(CH,),-COOH	14 -(CH,),-COOR	), -coo
後、1のしん	新中	2	13		. 51

Ę

=

13×2 0.28 (C)

E009-9

-(CH1)1-CONHISO1Ph

2

R ., a.p. ('''')又は 保持時間 (分)	トランス 149-150°O	0.291	トランス 8.44(D)	8.43 (D)
11 東東西海南	F 7 7 X	1577 1670	***	۲
. <b>9</b>	носо-+	6-coo#	5.	ς. Ο
8	0-0-(cm.),-0-{	0.(01),00	0-(04,),-0	0.(31).0

					R 1.B.D.
<b>多中</b>	۷ .	B	ט	               	(S) (S) (A) (A) (A) (A)
a	20 -(CH <sub>1</sub> ) <sub>3</sub> -COCN <sub>2</sub>	CH, CH, O-(CH,), O-CH	5.00	1777	トランス 8.56 (D
21	-(cff,),-cooka	CB-\(\cap\)-(CB-)\(\cap\)-(CB-	φ φ	, &	8,63 (D
23	-(CH,),-COONa	-Car \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Z=Z	? K	0.52 (A
ន	23 -{CB,},-000R	O-0-(CH1),-0-	S-000H	1972	トランス 0.38 (A

次の容離剤を使用した:

- (A) =ジクロロメタン/メタノール 9:1
- (B) = 酢酸エチル/ブタノール/酢酸 9:1:
- (C) =トルエン/酢酸エチル 8:2
- (D) = メクレオシル = 120-5C 18、 5 # m、125 × 4 mm 10ミリモルH,PO,を含むアセトニト リル10~90%、+10%アセトニト

流量:2m4 /分、室提

本発明の主たる特徴および超様は次のとうりで ある。

1. 一般式

式中

Aは炭素数が高々12の直鎖又は分枚鎖状アルキ

ルで、これは任意に、炭素数3~8のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝額状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式-CO-NH-SO。-R¹で表わされる基により、

ここで

R 1 は炭素数 6 ~ 1 0 の アリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる産換基により、又は各々炭素数が高~ 1 0 の直鎖又は分放がボニルにより 1 ~ 3 置換されているといれているというと、確實と対しているのアリール、ある 4 値の変素ではカルボキシル、各々炭素数が高々 1 0 のではカルボキシル、アルキルチオ、アルコキシスはアルコキシカルボニルから皮を群の同一又は異なる 1 ~ 4 個の置換基によって

特開平3-58968 (14)

換されている、又は-NH-R\*で安わされる 若により配換されており、

ここで

R<sup>±</sup>は水素、各々炭素数が高々 8 の直鎖又は分 枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数12~18の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これらは任意にハロゲン、メルカブト、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキン、アシル又はアルコキンカルポニル、あるいは炭素数6~10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルポキシル、ヒドロキシル又は式ーY-(CHェ)・- X - R・で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は漿黄であるか 直接の結合であり、

nは1、2、3、4、5および6であり、

R\*は炭素数6~10のアリールで、これは任

窒素、硫質又は酸素から成る群の高々 4 個の復 素原子を持つ 5 ~ 7 員の飽和、又は不飽和複素 環であるか又は

- C O - N H - S O . - R 'である

ここで

R「は上記の意味を有する

で表わされるインドール誘導体および生理学的に 許されるその塩。

2. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体において、

A は炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝額 状アルキルで、これは任意にシクロプロピル、シクロペンチル、シクロペキシル、ファ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々 8 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより、あるいは式一CO-NH-SO<sub>1</sub>-R<sup>1</sup>により、

ここで

R・はフェニル又はナフチルであり、これは任意 に、カルボキシル、ファ楽、塩素、臭楽、シア 意にヒドロキシル、カルポキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルポニルにより置換されていてもよい

又は

B は炭素数 6 ~ 1 0 の ア リールで、 これは任意 に ハロゲン、 ニトロ、 ヒドロキシル又は式 - Y - (C H<sub>2</sub>)n - X - R<sup>3</sup>で表わされる基か ら成る群の同一又は異なる 1 ~ 3 個の 俚換基 によって 健養されていてもよい、

ここで

X、Y、R<sup>3</sup>は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは何一又は異っており、

水業、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカ ルボキシル、であるか、

炭素数が高々! 0 の直鎖又は分枚鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルポニル又はアシルあるいは、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキルであるか、

ノ、ニトロ又は各々炭素数が高々8の直鎖又は 分枝鎖アルキル、アルコキシ又はアルコキシカ ルポニルから成る群の!又は2個の同一又は異 なる電換基により電換されている、

又は、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、ビリジル、ビリミジル、キノリル、イソキノリル、ビリル、イミダブリル、1、3ーチアゾリル、テトラソリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル又はチアジアゾリル、これはカルボキシル、炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の1~3個の同一又は異なる産換基により置換されていても

ここで

R\*は水素、又は各々炭素数が高々 6 個の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは炭素数12~16の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアルケニルでその各々は任意にフッ素、



特開平3-58968 (15)

塩素、臭素、カルボキシル、ヒドロキシル、各々炭素散が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、フッ楽、塩素、臭素、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシルから成る群の 1 ~3 個の同一又は異なる置換基に置換されていても良いフェニル、又は式-Y-(CH₂),-X-R³により置換されており、

ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は破黄であるか 又は直接結合を表しており、

nは1、2、3、4、5又は6であり、

R\*は各々ヒドロキシル、カルボキシル、シア ノ、フッ素、塩素、臭素又は各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル 又はアルコキシカルボニルによって任意に置 換されたフェニル又はナフチルであるか

又は

B は任意にフッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシル又は式-Y-(C H \*).-X-R\*で表わされる基から成る群の1~2個の同一又

Aは炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意にカルボキシル、シアノ、炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル又は式-CO-NH-SO₂-Rリで表わされる甚により、

ここで

R は任意にシアノ、カルポキシル又は各々炭 素数が高々6の直鎖又は分枝鎖アルキル又は アルコキシカルポニルによって置換されたフェ ニルである、

又は、フェニル、チエニル、フリル、ビリル、 1、3-チアゾリル、テトラゾリル、オギサゾ リル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ト リアゾリル又はチアジアゾリルによって置換さ れており、

Bは炭素数12の直鎖又は分枝類状アルキル又は アルケニルで、これは各々任意に、カルポキシ ル、アセチル、プロパノイル、各々炭素数が高 々6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコ キシカルポニルにより又はシアノ、カルポキシ は異なる置換基により置換されていないフェ ニルであり

ここで

X、Y、nおよびR\*は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、

水葉、フッ案、塩素、臭素、シアノ、カルボキシル、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル又はアルコキシカルボニルあるいはチェニル、フリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、ピリル、イミチソリル、1、3ーチアゾリル、テトラゾリル、インチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルであるわされる基であり

ここで

R'は上記の意味を有する

で表わされる化合物とその生理学的に許される塩。 3. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導 体において

ルから成る群の 1 又は 2 個の 同一又 は異なる置 換蓋に置換されても良いフェニル、あるいは式 ー Y - (C H<sub>z</sub>)。 - X - R <sup>3</sup>で扱わされる基により 置換されており、

ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄を表わす か又は直接結合を表わしており、

nは2、3又は4であり、

R<sup>3</sup>は任意にヒドロキシル、シアノ、アセチル、 プロパノイル、カルボキシル又は炭素数が高々 6のアルコキシカルボニルによって置換された フェニルであるか又は、

B は式-Y-(C H<sub>2</sub>),-X-R<sup>3</sup>で扱わされる 基により置換されたフェニルであり

ここで

X、Y、nおよびR・は上配の意味を有し、

D、EおよびFは水素であり

G はシアノ、カルポキシル、炭素数が高々 6 の アルコキシカルポニル、チエニル、フリル、テトラゾリル、トリアゾリルであるか又は丈-C



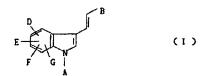
# 特周平3-58968 (16)

O-NH-SO,-R'で表わされる基であり ここで

R「は上記の意味を有する

で表わされる化合物とその生理学的に許される塩。 4. 病気の防除のための、特許請求の範囲第1項 記載のインドール誘導体。

### 5. 一般式



#### 式中

A は炭素数が高々 1 2 の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式~ C O - N H - S O 』 ~ R 「で表わされる基により、

ここで

は任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鏡状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数6~10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式ーYー(CHz)。-XーR³で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~4個の電換基によって置換されてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか 直接の結合であり、

n は 1 、 2 、 3 、 4 、 5 および 6 であり、

R\*は炭素数6~10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより最換されていてもよい

又は

Bは炭素数6~10のアリールで、これは任意

R・は炭素数6~10のアリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる産換蓋により、又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖 状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより1~3屋換されていてもよい

又は炭素数6~10のアリール、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の総和又は不飽和復素。これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の度鉄又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる!~4個の屋換蓋によって登換されている、又は~NH-R『で変わされる話によりの機会されており、

ここで

R\*は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分 枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数 1 2 ~ 1 8 の直鎖又は分枝鎖状ア ルキル、アルケニル又はアルキニルで、これら

にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式
- Y - (C H<sub>3</sub>)n- X - R<sup>3</sup>で表わされる基か ら成る群の同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換基 によって置換されていてもよい、

ここで

X、Y、R\*は上記の意味を有し、

D、 E、 F および G は同一又は異っており、 水楽、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカ ルボキシル、であるか、

各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキン、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数3~8のシクロアルキルであるか、

窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7負の飽和、又は不飽和複素環であるか又は−CO−NH−SO<sub>1</sub>−R<sup>1</sup>である

ここで

R'は上記の意味を有する

で表わされるインドール誘導体および生理学的に

## 特開平3-58968 (17)

許されるその塩の製造方法において、一般式

式 中

D、E、F、GおよびAは上記の意味を有する、 で表わされるアルデヒドと一般式(E)、(N) および(Y)

式中

B-は上記の意味を有し、
R\*およびR\*は同一か又は異っており、(C;-C;) -アルキル又はフェニルを示し、
かつ

式中

A は炭素数が高々12の電額又は分枚額状アルキルで、これは任意に、炭素数3~8のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々10の電額又は分枚額状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式・CO-NH-SOェ-R「で表わされる差により、

ここで

R は炭素数 6 ~ 1 0 のアリールで、これは任意にカルポキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから皮を群の同一又は異なる置換器により、又は各々炭素数が高々 1 0 の直鎖又は分枝鏡状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルポニルにより 1 ~ 3 置換されていてもよい又は炭素数 6 ~ 1 0 のアリール、あるいは、窒

2 - は塩素、臭素、よう素又はトシレートアニオンである、

で表わされるりん化合物を、不活性溶媒中で、場合によっては塩基存在下で反応させ、酸の場合はエステルを通常の方法で加水分解する事を特徴とする方法。

- 6. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の少くとも1種を含む薬剤。
- 7. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体を、場合によっては通常の補助刑や賦形剤の使って進業に適した形態にする事を特徴とする、特許 請求の範囲第3項記載の薬剤の製造方法。
- 8. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の蒸剤製造への利用。
- g. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の、病気の防除への利用。

10. 一般式

業、就費又は酸素から成る群の高々4個の複素 原子を持つ5~7員の飽和又は不飽和複素環、 これはカルポキシル、各々炭素数が高々10の 直鎖又は分枝鉄状アルキル、アルキルチオ、ア ルコキシ又はアルコキシカルポニルから成る群 の同一又は異なる1~4個の置換基によって登 換されている、又は一NH-R『で表わされる 基により置換されており、

ここで

R\*は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分 核鎖状アルキル又はアシルであり、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、 水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカ ルポキシル、であるか、

炭素数が高々10の直鎖又は分枝鏡状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルポニル又はアシルあるいは、炭素数3~8のシクロアルキルであるか、

窒素、硫黄又は酸素から成る群の最高 4 個の複 素原子を有する 5 ~ 7 員の飽和、又は不飽和複





# 特閉平3-58968 (18)

素環であるか又は一CO-NH-SOュ-R゚で ある

ここで

RIは上記の意味を有する で扱わされる中間体。

## 11. 一般式

### 式 中

Aは炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキ ルで、これは任意に、シクロプロピル、シクロ ペンチル、シクロヘキシル、ファ素、塩素、臭 案、ヒドロキシル、カルポキシル、シアノ、各 - 4 炭素数が高々 8 の庭鎖又は分枝鎖状アルコキ シ又はアルコキシカルポニルあるいは式一CO - N H - S O :- R 'で表わされる基により、

R'は炭素数6~10のアリールで、これは任

## ルポキシル、であるか、

炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、 アルコキシ、アルコキシカルポニル又はアシル あるいは、炭素数3~8のシクロアルキルであ

窒素、硫黄又は酸素から成る群の最高4個の復 素原子を有する5~7員の飽和、又は不飽和復 素環であるか又は−CO−NH−SO₂−R¹で ある

ここで

R'は上記の意味を有する

で表わされる中間体の製造方法において、一般式

式 中

D、E、FおよびGは上配の意味を有する、 で表わされる化合物を一般式(質)

(W) ' Hal-A

式 中

意にカルポキシル、ハロゲン、シアノ、ニト 口から成る群の同一又は異なる躍換基により、 又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖 状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカル ポニルにより1~3カ所置換されていてもよ

又は炭素数6~10のアリール、あるいは、窒 素、碗黄又は酸素から成る群の高々4個の複素 原子を持つ5~7員の飽和又は不飽和複素環、 これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の 直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、ア ルコキシ又はアルコキシカルポニルから成る群 の同一又は異なる1~4個の置換器によって置 換されている、又は-NH-Rºで表わされる 基により置換されており、

R<sup>®</sup>は水素、各々炭素数が高々8の遺額又は分 枝鎖状アルキル又はアシルであり、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、 水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカ

Halはフッ素、塩素、臭素、よう素であり、 Aは上記の意味を持つ

で表わされる化合物と、不活性溶媒中で、場合に よっては塩基存在下で反応させ、酸の場合はエス テルを上記の方法で加水分解する事を特徴とする 方法。

特許出願人 パイエル・アクチェンゲゼル

代理 人 弁理士 小田島 平 吉 信仰器



# 特閒平3-58968 (19)

第1頁の続き		
fint. Cl. 5	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/40 C 07 D 209/12 403/04 405/04 409/04 413/04 417/04	AED	7252-4 C 7451-4 C 9051-4 C 9051-4 C 9051-4 C 9051-4 C